

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

## ترامาดอล: เภสัชวิทยาและการนำไปใช้ในทางที่ผิด

### Tramadol: Pharmacology and Drug Abuse

ธนกร ศิริสมุท, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)\*

#### บทนำ<sup>1-3</sup>

ترامาดอลเป็นอนุพันธ์ของโคเดอีนที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี โดยเป็น 4-phenylpiperidine analog ของโคเดอีน ที่มีฤทธิ์ระงับปวดผ่านระบบประสาทส่วนกลาง โดยมีสัมพรรคภาพ (affinity) ที่ต่ำต่อตัวรับโอปิออยด์ (opioid receptor) มีกลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดมากกว่าหนึ่งกลไก โดยเป็นทั้งเกี่ยวกับตัวรับโอปิออยด์ และไม่เกี่ยวกับตัวรับโอปิออยด์ ในปัจจุบันมีการนำ ترامาดอลไปใช้ในทางที่ผิดมากขึ้น เนื่องจากเมื่อมีการใช้ ترامาดอลในขนาดสูงผู้ใช้เกิดความรู้สึกเคลิ้มสุข (euphoria) และหลอนประสาท (hallucination) โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาอื่นออกมาเป็นสูตรต่างๆ ซึ่งนับว่าเป็นปัญหามากในปัจจุบัน

#### เภสัชวิทยาของ ترامาดอล<sup>1-4</sup>

ترامาดอลใช้ระงับปวด โดยมีเภสัชพลศาสตร์ และ เภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้

##### เภสัชพลศาสตร์<sup>1-4</sup>

ترامาดอลเป็นยาระงับปวดที่เชื่อว่ามีกลไกการออกฤทธิ์มากกว่า 1 กลไก เนื่องจากพบว่าฤทธิ์ระงับปวดของ ترامาดอลถูกยับยั้งเพียงบางส่วนด้วย

naloxone จึงบ่งชี้ว่ากลไกระงับปวดของ ترامาดอล อาจเกี่ยวข้องกับสารเคมีอื่นด้วย ซึ่งพบว่าเกี่ยวข้องกับ monoamines นอกจากนี้ ترامาดอลที่ผลิตออกจำหน่ายนั้นอยู่ในรูป racemic mixture ระหว่าง 2 enantiomers<sup>5</sup> ซึ่ง racemic mixture และ enantiomer แต่ละตัว มีสัมพรรคภาพต่อตัวรับที่แตกต่างกัน และมีผลต่อ monoamines ที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตาราง 1

การออกฤทธิ์ของ ترامาดอลนั้นแท้จริงแล้วเกิดจาก ترامาดอลและเมแทบอลิต์ของมันที่มีฤทธิ์ที่มีชื่อว่า O-desmethyl tramadol หรือที่เรียกว่า M1 metabolite ทั้ง ترامาดอลและ M1 metabolite มีสัมพรรคภาพต่อตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิว แต่ M1 metabolite มีสัมพรรคภาพต่อตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิวสูงกว่ายาแม่ (parent drug) 200 เท่าและมีฤทธิ์ระงับปวดสูงกว่ายาแม่ 6 เท่า ผลของ M1 metabolite ต่อ monoamines แสดงในตาราง 1

ขนาดยาที่แนะนำเพื่อลดอาการปวดคือ 50 - 100 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดคือ 400 มิลลิกรัม/วัน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียนซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยา นอกจากนี้ยังพบอาการ ท้องผูก ง่วงซึม ซึ่งเมื่อหากได้รับร่วมกับยาที่

\*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ตาราง 1 สัมประรรคภาพของ ترامาดอล M1 metabolite และมอร์ฟีน<sup>4</sup>

ชนิดของโอปิออยด์	สัมประรรคภาพของตัวรับ		ความสามารถในการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท	
	โอปิออยด์ชนิดมิว		Norepinephrine	Serotonin
(±) ترامาดอล	++		+	+
(+) ترامาดอล	+++		+	++
(-) ترامาดอล	+		++	+
(+) M1 metabolite	++++		-	-
มอร์ฟีน	+++++		-	-

มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางก็จะเพิ่มอาการข้างเคียงดังกล่าวให้มากขึ้น

#### เภสัชจลนศาสตร์<sup>6</sup>

ترامาดอลที่ผลิตออกจำหน่ายนั้นอยู่ในรูปแบบยารับประทานชนิดออกฤทธิ์ทันที รูปแบบยารับประทานชนิดออกฤทธิ์เนิ่น และรูปแบบยาฉีด

#### การดูดซึมยา

อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม อย่างไรก็ตาม เมื่อให้โดยการรับประทาน ترامาดอลมีค่าชีวประโยชน์ร้อยละ 75 (ยารูปแบบออกฤทธิ์เร็ว) และร้อยละ 85-95 (ยารูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น) ฤทธิ์ระงับปวดของยารูปแบบออกฤทธิ์เร็วที่ให้ยาครั้งเดียวเริ่มภายใน 1 ชั่วโมง (onset) โดยมีระยะเวลาที่ยาขึ้นถึงระดับสูงสุด 1-2.3 ชั่วโมง ฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 2-3 ชั่วโมง (time to peak effect) และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง ส่วนการให้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น ระยะเวลาที่ยาขึ้นถึงระดับสูงสุดคือ 4-12 ชั่วโมง

#### การกระจายยา

ترامาดอลจับกับพลาสมาโปรตีนได้ ร้อยละ 20 และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (ที่ความเข้มข้นในเลือดไม่เกิน 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ยามีปริมาตรการกระจาย 2.6-2.9 ลิตร/กิโลกรัม

#### การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

ترامาดอลถูกเปลี่ยนแปลงสภาพอย่างรวดเร็วที่ตับโดยปฏิกิริยา N-, O-demethylation ผ่าน CYP3A4

และ CYP2D6 และยังผ่านปฏิกิริยา sulfation, glucuronidation ได้เมแทบอไลต์หลายตัว แต่มีเพียง O-desmethyl tramadol หรือที่เรียกว่า M1 metabolite ที่มีฤทธิ์โดยฤทธิ์สูงกว่า ترامาดอล มีการศึกษาพบว่า มีประชากรบางส่วนที่มีสมรรถนะของ CYP2D6 ที่แตกต่างจากประชากรปกติจัดเป็น poor metabolizer ซึ่งอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์และการเกิดพิษจาก ترامาดอล รายงานการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ฉบับหนึ่งพบว่า ในประชากรที่เป็น poor metabolizer จะมีความเข้มข้นของ ترامาดอลสูงขึ้นกว่าปกติร้อยละ 20 และความเข้มข้นของ M1 ต่ำกว่าปกติร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่เป็น extensive metabolizer<sup>6</sup>

#### การขจัดยา

ترامาดอลถูกขจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 30 ในรูปแบบเมแทบอไลต์ร้อยละ 60 ที่เหลือเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่สามารถระบุได้ ค่าครึ่งชีวิตของ ترامาดอลอยู่ที่ 5.6-6.7 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ และยาวขึ้นเป็น 7 ชั่วโมง ในกรณีผู้สูงอายุ หากมีการทำงานของไตบกพร่องค่าครึ่งชีวิตของยาจะอยู่ที่ 10.6-11 ชั่วโมง หรือหากมีการทำงานของไตบกพร่อง ค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวขึ้นเป็น 13 -13.3 ชั่วโมง

ส่วนค่าครึ่งชีวิตของ M1 metabolite หรือ O-desmethyl tramadol อยู่ที่ 6.7-7 ชั่วโมง ใน

คนปกติ และยาวขึ้นเป็น 11.5-16.9 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และ 18.5-19 ชั่วโมงในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

### การขจัดยาทางอื่น (extracorporeal elimination)

ทรามาดอล ถูกขจัดออกด้วยการทำ hemodialysis น้อยกว่าร้อยละ 7 ซึ่งน้อยมาก

### ปฏิกริยาระหว่างยา<sup>5,6</sup>

โดยปกติทรามาดอลสามารถให้ร่วมกับยาระงับปวดที่มีฤทธิ์แตกต่างกันได้ เช่น พาราเซตามอล แต่หากให้ทรามาดอลร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางก็อาจจะเพิ่มฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาทส่วนกลางได้ ทรามาดอลไม่ควรให้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อ monoamines หรือยาด้านเศร้าบางชนิด เช่น tricyclic antidepressants หรือ ยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRIs

### ลักษณะการใช้ทรามาดอลในทางที่ผิด

นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 เป็นต้นมา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้รับรายงานถึงปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ทรามาดอลในทางที่ผิดเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในบริเวณสามจังหวัดชายแดนภาคใต้ โดยนำทรามาดอลไปผสมกับยาแก้ไอ ยาแก้หวัดและเครื่องดื่มน้ำอัดลมประเภทโคล่าจนกลายเป็นเครื่องดื่มใหม่ที่มีฤทธิ์เสพติด อย่างที่รู้จักกันดีคือ “สี่คูณร้อย”

ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 สำนักงานตำรวจแห่งชาติได้มีการเฝ้าระวังเพิ่มมากขึ้น และพบการแพร่กระจายของการใช้ในรูปแบบดังกล่าวที่ภาคเหนือ และทั่วประเทศรวมทั้งเขตกรุงเทพฯ โดยมีความหลากหลายของรูปแบบการใช้ โดยที่องค์ประกอบหลักๆ ของสูตรจะมีทรามาดอล ยาแก้ไอชนิดน้ำ ยาแก้หวัด

ชนิดน้ำ อาจจะผสมกับน้ำกระเทียม หรือเครื่องดื่มอัดลมชนิดโคล่าหรือชาผง ตามแต่ละท้องถิ่นที่นิยมกัน<sup>7</sup>

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดอย่างหนักที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของเยาวชนทำให้ล่าสุดมีประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 132 หน้า 13 เกี่ยวกับหลักเกณฑ์ วิธีการ เงื่อนไขในการจำหน่ายทรามาดอลว่า “ยาทรามาดอลในตำรับยาเดี่ยวหรือยาผสม ชนิดเม็ดหรือแคปซูลให้จำกัดการจำหน่ายครั้งละไม่เกิน 20 เม็ดหรือแคปซูลต่อคนต่อครั้ง ห้ามขายในเด็กอายุต่ำกว่า 17 ปี ทุกกรณี”<sup>8</sup>

**กรณีศึกษาที่ 1** หญิงอายุ 15 ปี กินทรามาดอล จำนวน 40 เม็ด 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาลมีอาการชักเกร็ง ตาเหลือก จึงถูกนำส่งโรงพยาบาล เมื่อถึงโรงพยาบาล อาการหายได้เอง แพทย์ให้การรักษาระเบียงต้นโดยให้ naloxone 0.4 มิลลิกรัม 1 ครั้ง แล้วจึงปรึกษาศุภนย์พิชิตวิทยา เพื่อขอข้อมูลความเป็นพิษของยาทรามาดอล ผู้ป่วยไม่มีอาการชักเกร็ง ไม่มีกระตุก ไม่มีอาการสับสน ไม่มีภาวะรีเฟล็กซ์ไวเกิน (hyperreflexia) สัญญาณชีพ HR 84 ครั้งต่อนาที, RR 18 ครั้งต่อนาที, BP 120/70 มิลลิเมตรปรอท, coma score คือ E<sub>4</sub> V<sub>5</sub> M<sub>6</sub>

คำแนะนำที่ให้ คือ ตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมทั้งค่าครีเอทีนฟอสโฟไคเนส (creatin phosphokinase; CPK) อันเป็นค่าที่บ่งชี้ภาวะการสลายตัวของกล้ามเนื้อและบ่งชี้ภาวะ rhabdomyolysis ติดตามสัญญาณชีพสัญญาณระบบประสาทและรักษาตามอาการ

การตรวจติดตามพบว่า วันรุ่งขึ้นผู้ป่วยมีอาการปกติ รู้สึกตัวดี ไม่มีไข้ ไม่มีอาการสับสน ค่า CPK เท่ากับ 225 และสามารถจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้ในวันเดียวกันนั้น

**กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยหญิงอายุ 15 ปี 1 เดือน กินยาต่อไปนี้ 6 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล ได้แก่

โพรโดลิลชนิดน้ำเชื่อม ไม่ทราบปริมาณ, ทรามาดอล 5 เม็ด, เซทิรีซีนชนิดน้ำเชื่อม ไม่ทราบปริมาณ และ ยาแก้ไอเสบไม่ทราบชนิด ไม่ทราบปริมาณ กินคนเดียวที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังกินผู้ป่วยเริ่มมีอาการใจสั่นตามัว เห็นภาพหลอน แฉกหน้าอก (ประวัติเพิ่มเติมคือ ผู้ป่วยกินในลักษณะนี้มา 3 ครั้งแล้วแต่ไม่มีอาการ) มาถึงโรงพยาบาลผู้ป่วยมีตาพร่า เห็นภาพหลอน ใจสั่น ไม่มีอาการ extrapyramidal symptoms, ไม่มีอาการแข็งเกร็งของร่างกาย

คำแนะนำที่ให้ คือ ตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมทั้งค่าครีเอทีนิฟอสโฟโคเนส ติดตามสัญญาณชีพ สัญญาณระบบประสาท คือ อาการประสาทหลอน (hallucination) อาการชักเกร็ง และ serotonin syndrome และให้การรักษาตามอาการ

18 ชั่วโมงหลังกิน ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีแต่ยังมีกระตุกที่แขนขวาเป็นพักๆ มีน้ตื้นระงว่ง สัญญาณชีพได้แก่ T 37.2 °C, HR 86 ครั้งต่อนาที, RR 20 ครั้งต่อนาที, BP 146/83 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยมีผิวหนังแห้ง รุมาตาปกติ นอกจากนี้ แพทย์ยังส่งปัสสาวะเพื่อตรวจหาสารเสพติดอื่นด้วย คือ แอมเฟตามีน กัญชา และโอปิออยด์ ซึ่งผลเป็นลบทั้งหมด

การตรวจติดตามพบว่า ประมาณ 20 ชั่วโมงหลังกิน ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีแต่ยังมีขากระตุกเป็นระยะๆ ไม่มีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว ไม่มีอาการสั่น ไม่มีอาการประสาทหลอน และสามารถจำหน่ายผู้ป่วยได้ในตอนเย็น (ประมาณ 43 ชั่วโมงหลังกิน) โดยไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ

### อภิปรายกรณีศึกษา

ทั้งสองกรณีศึกษาเป็นลักษณะของการใช้

ทรามาดอลในปริมาณที่แตกต่างกัน ทั้งนี้โดยพบว่าในกรณีศึกษาแรก ผู้ป่วยกินทรามาดอลมาในปริมาณสูงถึง 40 เม็ดแต่เป็นการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยมีอาการตามแบบฉบับของการได้รับทรามาดอลเกินขนาดคือ ชักเกร็งกระตุก ซึ่งมักจะเกิดขึ้นชั่วคราวและหายได้เอง ในขณะที่อีกกรณีศึกษาเป็นการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของการใช้ยาในทางที่ผิดเช่นการใช้ทรามาดอลร่วมกับยาต้านฮีสตามีน ซึ่งถึงแม้ว่าจะใช้ทรามาดอลในปริมาณที่น้อยกว่าแต่เนื่องจากมีการใช้ยาอื่นร่วม ผู้ป่วยจึงมีอาการอื่นๆ เพิ่มเติม และอาการคงอยู่เป็นเวลานาน

โดยทั่วไปแล้วเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของทรามาดอลมีทั้งส่วนที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้อง กับตัวรับโอปิออยด์ และพบว่าทรามาดอลมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนิน (serotonin reuptake inhibition) ดังนั้นอาการพิษที่เกิดขึ้นจากทรามาดอลจึงต้องดูทั้งอาการในส่วนของ serotonin syndrome ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนินและฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับตัวรับโอปิออยด์ ซึ่งได้แก่ การกดการหายใจ ซึ่งเป็นอาการพิษที่มีความรุนแรง<sup>4</sup>

Serotonin syndrome เป็นกลุ่มอาการที่จำเพาะอันเนื่องมาจากยาที่มีผลยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนิน ซึ่งนอกจากทรามาดอลแล้วยังอาจพบได้ในยาต้านเศร้ากลุ่ม SSRIs เช่น ฟลูออกซีทีนด้วย โดย serotonin syndrome จะประกอบด้วยอาการหลักๆ 3 กลุ่ม (The Classical Clinical Triad) ดังตาราง 2

การรักษาภาวะพิษจากทรามาดอล แบ่งเป็น 2 กรณี ดังนี้

1. กรณีที่ยังไม่เกิด serotonin syndrome อย่างชัดเจน จะเป็นการรักษาตามอาการ หากผู้ป่วย

ตาราง 2 อาการ serotonin syndrome<sup>4</sup>

Symptom Cluster	Symptoms
Altered mental status	Agitation Anxiety Disorientation Restlessness Excitement
Neuromuscular abnormalities	Tremor Clonus Hyperreflexia Muscle rigidity Bilateral Babinski sign Akisthesia
Autonomic instability	Hypertension Tachycardia Tachypnea Hyperthermia Vomiting Diarrhea Arrhythmias Shivering

มีอาการชัก ก็สามารถให้ benzodiazepine ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและรักษาตามแนวทางการควบคุมการชักโดยทั่วไป หากมีปัญหาระบบการหายใจมากจนเกินไป (respiratory depression) ก็สามารถให้ naloxone ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำได้ตามอาการทางคลินิก

2. กรณีที่เป็น serotonin syndrome ที่ชัดเจนนั้นสามารถให้ cyproheptadine ซึ่งเป็น serotonin antagonist (5-HT<sub>1A</sub> และ 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist) ได้ โดยขนาดยาในผู้ใหญ่ คือ 12 มิลลิกรัม (loading) ตามด้วย 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมง หากผู้ป่วยยังมีอาการ จากนั้นให้ขนาดยาแบบคงสภาพ (maintenance) 8 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกิน 32 มิลลิกรัม/วัน) ขนาดยาสำหรับเด็กอยู่ที่ 0.25 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน แบ่งให้

ทุก 6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกิน 12 มิลลิกรัม/วัน) โดยผู้ป่วยที่มีอาการเกร็งและคลื่นไส้อาการสามารถพบดาให้ทางสาย nasogastric tube ได้<sup>9</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาอื่นร่วมกับทรามาดอลที่พบบ่อยคือ ยาด้านฮีสตามีนชนิดง่วง (sedating antihistamines) หรือในปัจจุบันมีความพยายามใช้ยาด้านฮีสตามีนชนิดไม่ง่วงในขนาดสูง (high dose of non-sedating antihistamines) จะทำให้เกิดกลุ่มอาการ anticholinergic toxidromes ได้ ซึ่งผู้ป่วยจะมาด้วยอาการหัวใจเต้นเร็ว กระสับกระส่าย ปากแห้งคอแห้ง อาจจะมีอาการประสาทหลอน ซึ่งไม่มียาด้านพิษที่จำเพาะ

ในผู้ป่วยที่มีอาการเกร็งกระตุก หรือชักมาก่อน แนะนำให้ตรวจค่าครีเอทีนฟอสโฟไคเนส ร่วมด้วยทุกครั้ง เพราะภายหลังการชักหรือเกร็งกระตุกจะเกิด

การสลายตัวของกล้ามเนื้อ มัยโอโกลบิน (myoglobin) จำนวนมากจะออกมาจากกล้ามเนื้อและอาจจะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการมีมัยโอโกลบินมากเกินไปในกระแสเลือด ดังนั้น เพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการชดเชยน้ำ แก้ไขภาวะขาดน้ำ (dehydration) ด้วยการให้สารน้ำที่เหมาะสมเช่น NSS เพื่อรักษาภาพสมดุลน้ำและให้ปัสสาวะออกตามปกติ ก็จะช่วยป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันจากกล้ามเนื้อสลายตัวได้<sup>4,9</sup>

#### เอกสารอ้างอิง

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43:879-923.
2. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. Drugs 1997;53 (Suppl. 2):18-24.
3. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The Pharmacology of tramadol. Drugs 1994;47 (Suppl. 1):3-7.
4. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol Pharmacology side effects and serotonin syndrome: A review. Pain Physician 2015;18:395-400.
5. Zealand Data Sheet. Tramal® capsules, Tramal® solution for injection, Tramal® SR tablets, Tramal® oral drops. [อินเทอร์เน็ต]. [วันที่เข้าไปสืบค้น 13 มกราคม 2559]. สืบค้นจาก: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/t/TramalcapSRtabinjoraldrops.pdf>

#### บทสรุป

ทรามาดอลเป็นยาระงับปวดที่มีกลไกการระงับปวดเป็น dual action ในปัจจุบันมีการนำยานี้มาใช้ในทางที่ผิดมากขึ้นโดยการใช้ร่วมกับยาประเภทอื่นเป็นสูตรต่างๆ กัน นำมาสู่อาการไม่พึงประสงค์ ความเป็นพิษ รวมทั้งการเสพติดเป็นนิสัย ความเป็นพิษจากการได้รับทรามาดอลเกินขนาดมีอาการที่จำเพาะเรียกว่า serotonin syndrome ซึ่งเภสัชกรสามารถให้คำแนะนำแก่แพทย์ในการวินิจฉัยและรักษาเบื้องต้นได้

6. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Vol. 167 expires 3/2016.
7. กชกร สุภกาญจน์. ยาทรามาดอลใช้ในทางที่ผิดอันตรายถึงชีวิต. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานป้องกันและบำบัดการติดยาเสพติด สำนักงานนวมัย. [วันที่เข้าไปสืบค้น 13 มกราคม 2559]. สืบค้นจาก: <http://office.bangkok.go.th/doh/daptd/Knowledge/knowledge007.html>.
8. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. เรื่องหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขในการขายยา ลงวันที่ 15 กรกฎาคม 2558. [วันที่เข้าไปสืบค้น 13 มกราคม 2559]. สืบค้นจาก: [http://drug.fda.moph.go.th/zone\\_law/files/law\\_58\\_6.pdf](http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/law_58_6.pdf).
9. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Vol. 167 expires 3/2016.